



TITLE:

超低体温循環停止下の経上大静脈逆行性脳灌流法

AUTHOR(S):

上田, 裕一

CITATION:

上田, 裕一. 超低体温循環停止下の経上大静脈逆行性脳灌流法. 日本外科宝函 1991, 60(6): 449-458

ISSUE DATE:

1991-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/203817>

RIGHT:

超低体温循環停止下の経上大静脈逆行性脳灌流法

天理よろづ相談所病院心臓血管外科

上 田 裕 一

〔原稿受付：平成3年8月26日〕

Retrograde Cerebral Perfusion and Deep Hypothermic Systemic Circulatory Arrest

YUICHI UEDA

Department of Cardiovascular Surgery, Tenri Hospital
(Director: Dr. Shigehito Miki)

This study was carried out in order to find out whether retrograde cerebral perfusion has a beneficial effect on protection of the brain during deep hypothermic circulatory arrest. Six mongrel dogs weighing 11 to 18 Kg were placed on hypothermic cardiopulmonary bypass. After induction of circulatory arrest, retrograde cerebral perfusion was implemented by using the bypass connecting the arterial and venous lines of the extracorporeal circuit to reverse flow into the cranial vena cava in 2 dogs or selective cannulation of bilateral external jugular veins in remained 4 dogs. Retrograde cerebral perfusion was continued for 60 minutes. Each dog was rewarmed, and weaned from cardiopulmonary bypass. During the experiment, electroencephalography and somatosensory evoked potentials were monitored. In one dog, India ink with gelatin was infused retrogradely into bilateral retroarticular veins and the brain subjected to microscopic examination of the distribution of the pigment. The protective effect of retrograde cerebral perfusion for the brain in comparison with deep hypothermic circulatory arrest alone was not demonstrated clearly by electroencephalography and somatosensory evoked potentials. The reason was that the external jugular veins had many functioning valves that obstructed retrograde perfusion and the internal jugular veins were rudimentary in dogs. In the dog with selective infusion of India ink into retroarticular veins, however, wide range of the distribution of the pigment in subarchnoidal venules was observed. It is suggested that retrograde cerebral perfusion via selected route depends on anatomical variations of the venous drainage from the brain is effective. It is also considered that retrograde cerebral perfusion via the superior vena cava is available for the surgery of the aortic arch and may be beneficial.

Key words: Deep hypothermic circulatory arrest, Retrograde cerebral perfusion, Aortic arch aneurysm, Aortic Dissection.

索引語：超低体温循環停止，逆行性脳灌流法，弓部大動脈瘤，大動脈解離。

Present address: Department of Cardiovascular Surgery, Tenri Hospital, 200 Mishima-cho, Tenri, Nara, 632, Japan.

1. はじめに

大動脈弓に病変の波及した大動脈瘤あるいは大動脈解離に対する手術においては、脳底護のための補助手段が不可欠となる。わが国では超低温下での脳分離体外循環法を用いる施設が多いが、欧米では手術許容時間に制限があるものの、術式の簡潔な超低温下循環停止法が一般に広く用いられ、優れた臨床成績が報告されている^{3-5,12)}。我々の施設では、従来の超低温下循環停止法に加えて、下行大動脈および弓部分枝の剝離・遮断を行わず、循環停止中と灌流再開前には上大静脈への retrograde cerebral perfusion (逆行性脳灌流法)を行い、脳底護効果を期待するとともに、弓部分枝内の空気を排除する補助手段を採用している^{18,19)}。

これまでに、本補助手段による合併症には遭遇していないが、はたして上大静脈への逆行性灌流がどこまで到達するのか？ 下大静脈への shunt はないのか？ さらには超低温循環停止の安全限界；特に逆行性脳灌流法を用いた場合の効果とその限界、すなわち循環停止許容時間の延長は可能か？ などの不明な点もあり、超低温下循環停止中の脳虚血に対する上大静脈逆行性脳灌流法の効果について検討を加える目的で雑種成犬を用いて実験を行った。

2. 方 法

雑種成犬（体重：11～18 kg）6頭を用いた。thiopental sodium 25 mg/kg 静注後、気管内挿管を行い、酸素、空気による調節呼吸を開始した。なお、pancuronium bromide を筋弛緩剤として適宜使用した。

1) モニター (図1)

a. 脳波：両側の頭頂の 2 channel 単極誘導とし、不関電極は離れた鼻部とした。control を記録したのち、連続モニターした。

b. SEP (Somatosensory Evoked Potentials): 一側正中神経に刺激電極を装着しておき、体温の変化に応じて、約500回の頻回刺激 (0.3 msec の矩形波、閾値は反応の出るまで漸増させた)を与えて Neuropack II (日本光電)で計測した。反対側大脳皮質感覚領野相当部位には、不関電極を装着したが、両側の耳介を結ぶ線上で皮切を加えて埋没し、固定した。

c. 圧測定：大腿動、静脈圧、および外頸静脈圧を strainage transducer で polygraph に連続モニターした。

d. 体温は直腸温と、咽頭温を thermistor で連続測定した。また、体外循環中は送血温および脱血温を連続モニターした。

e. 血液ガスは、体外循環中の送血液および脱血液

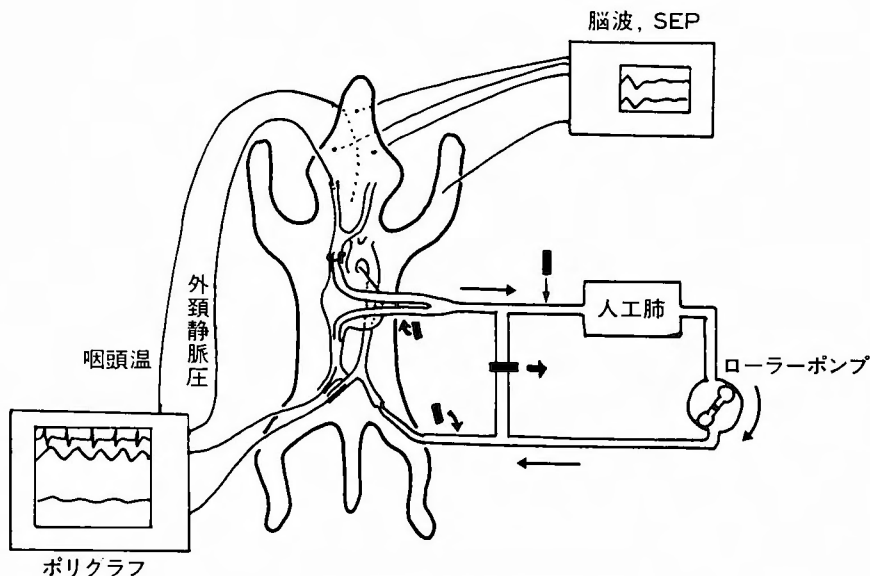


図1 体外循環回路図および実験模式図

を採血し、補正は適宜行った。ただし、低体温時の測定値は温度補正をしない方針 (alpha stat) を採った。

2) 体外循環

a. priming は無輸血とし、20% mannitol 5~6 ml/kg, lactate Ringer's solution は約 800 ml とした。体外循環灌流量は常温時は 80~100 ml/kg/min. とし、冷却開始後は、体温の低下に応じて、40~60 ml/kg/min. へ灌流量を減じた。

b. 回路: filter, reservoir を除き簡略化し、充填量を最小限とした。人工肺は、気泡型 (Sheiley-070, Harvey-1300) を用いた。熱交換器は Sarns 社製を使用し、灌流血液の冷却、加温を行ったが、その際、温度較差は 10°C 以内にとどめた。なお、逆行性脳灌流のため、送血ラインと脱血ラインの間には bypass 回路を設けた。(図 1)

3) 実験

右側の鼠径部を切開し、大腿動脈圧、caudal vena cava 圧ラインを挿入した。Heparin 5 mg/kg 静注後、対側の鼠径部を切開し、大腿動脈に送血管 (Bardic 10 Fr.) を挿入した。両側開胸とし、心臓を露出、外頸静脈圧ラインを挿入した。cranial, caudal vena cava に脱血管 (Bardic 20 Fr.) を挿入して、体外循環を開始した。

なお、cranial vena cava は、奇静脈の頭側で taping しておいた。体温と、送血液との温度較差を 10°C 以内に維持して冷却、咽頭温 18°C で循環停止とした。

上行大動脈を遮断、St. Thomas cardioplegia を注入し、心筋保護を行った。下行大動脈は遮断して、大動脈弓部を切開した。この間に送血管および caudal vena cava の脱血管を遮断し、bypass 回路の遮断を解除することで、外頸静脈圧を 20 mmHg 以下に維持して逆行性脳灌流を施行した (図 1)。

第 1, 第 2 例は外頸静脈圧および灌流圧が 30 mmHg を越える高値となり、逆行性脳灌流は殆ど施行出来なかった。この原因を検索するため、外頸静脈から、maxillary vein, 末梢の頭蓋内に至る retroarticular vein 迄を解剖した。外頸静脈には多数の静脈弁が存在し、maxillary vein にまで存在することを確認した (図 2)。以後の 4 例には、この外頸静脈の弁による抵抗を回避すべく、当初から両側の retroarticular vein に 19G エラスター針 (八光) を選択的に cannulation して、逆行性送血を行った (図 3)。なお、この間は cranial vena cava を taping して、脱血管は遮断し、頭側の静脈圧を維持するようになっていた。

60分の循環停止の後、大動脈弓を縫合修復し、還流

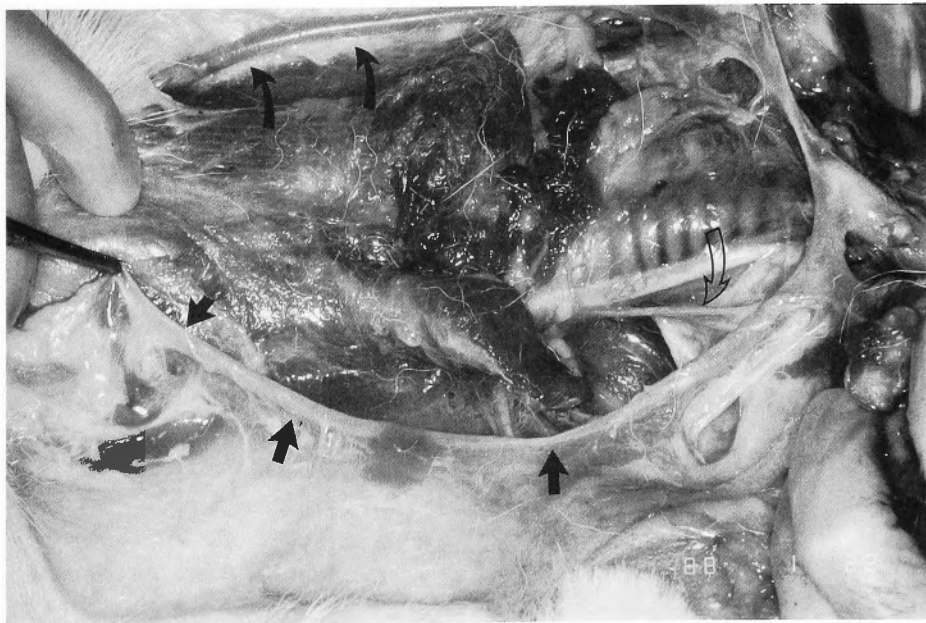


図 2a 外頸静脈解剖写真。左が頭側。
黒矢印は外頸静脈、白抜き矢印は内頸静脈。

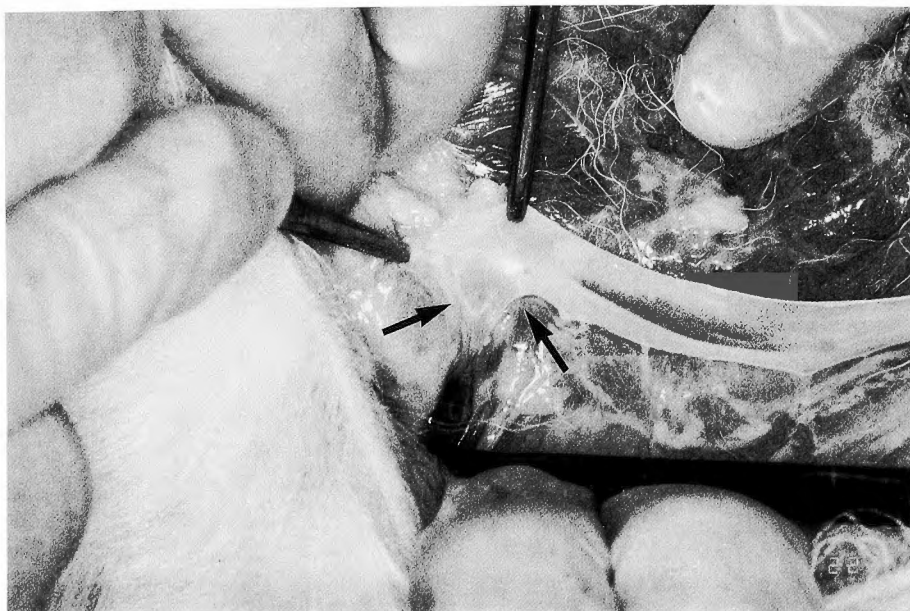


図2b 拡大写真. 矢印は retroarticular vein が合流する部位の静脈弁を示す.

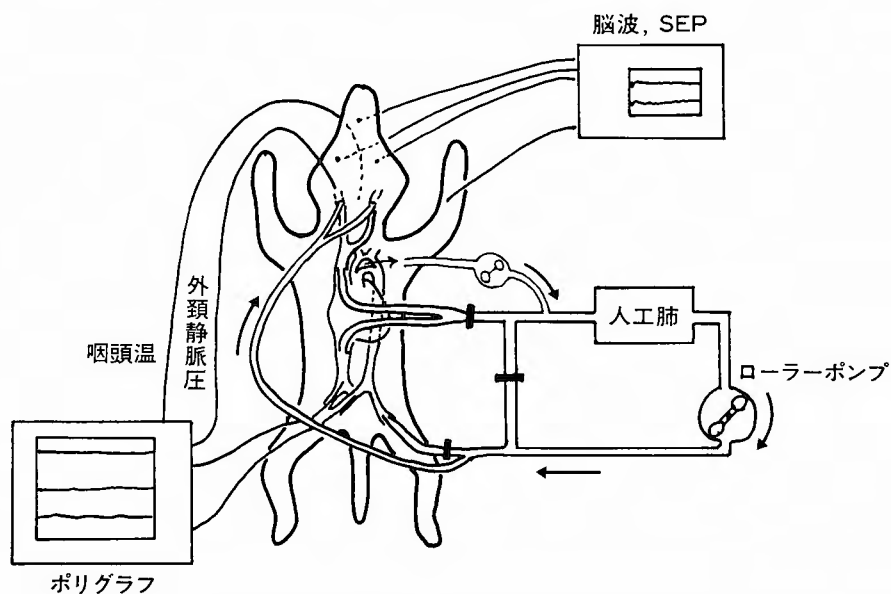


図3 選択的逆行性脳灌流を行う場合の体外循環回路

血で空気を排除して通常の体外循環を再開，復温し，体外循環を終了した。

なお，第3例は，体外循環終了後，左右の retroarticular vein より，5% gelatin に India ink を加えた

Günther-Wagner C 11/1431a (Pelikan) 200 ml を 20 cm H_2O の落差で注入し，犠死せしめた後開頭，全脳を摘出した。2週間の Formalin 固定の後，前頭から約 1 cm 間隔で7切片を作成した (図4)。これらを，

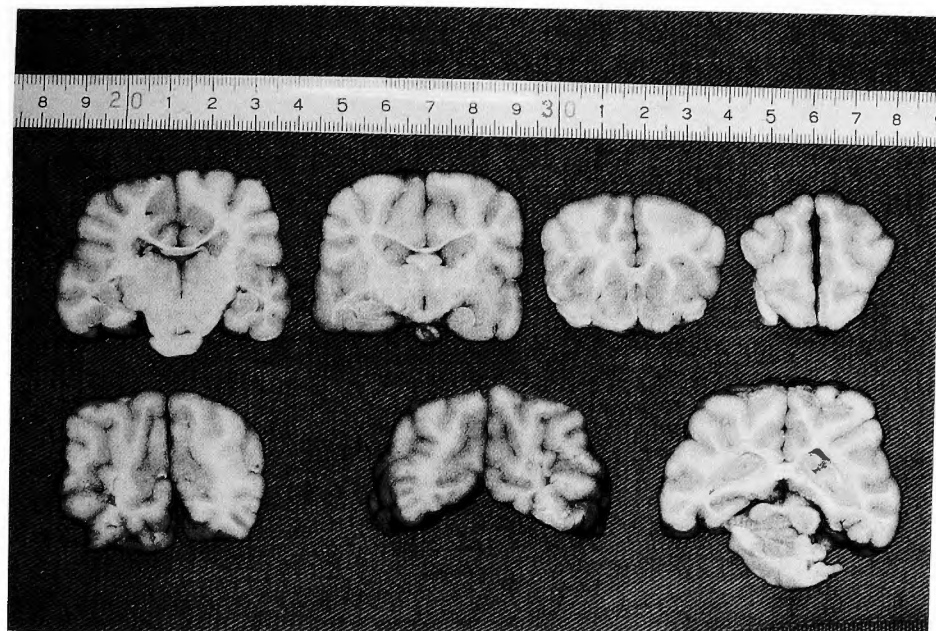


図4 第3例の摘出脳標本

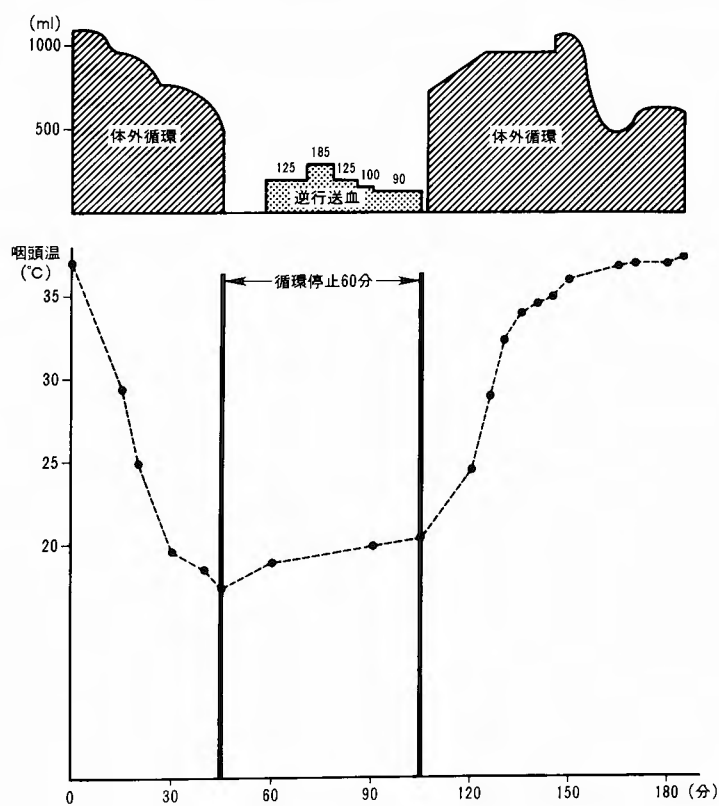


図5 実験経過図 (第4例)

Hematoxylin-Eosin 染色および Elastica van-Gieson 染色し、色素粒の到達度を組織学的に検索した。

3. 結 果

前述の如く、第1、第2例は外頸静脈圧および灌流

圧が 30 mmHg を越える高値となり、灌流量は僅少のまま逆行性脳灌流は殆ど施行出来ず、すでに報告されている超低体温循環停止および復温による脳波の変化を観察するに留まった^{2,8,14)}。この原因は末梢の maxillary vein から頭蓋内に至る retroarticular vein までに

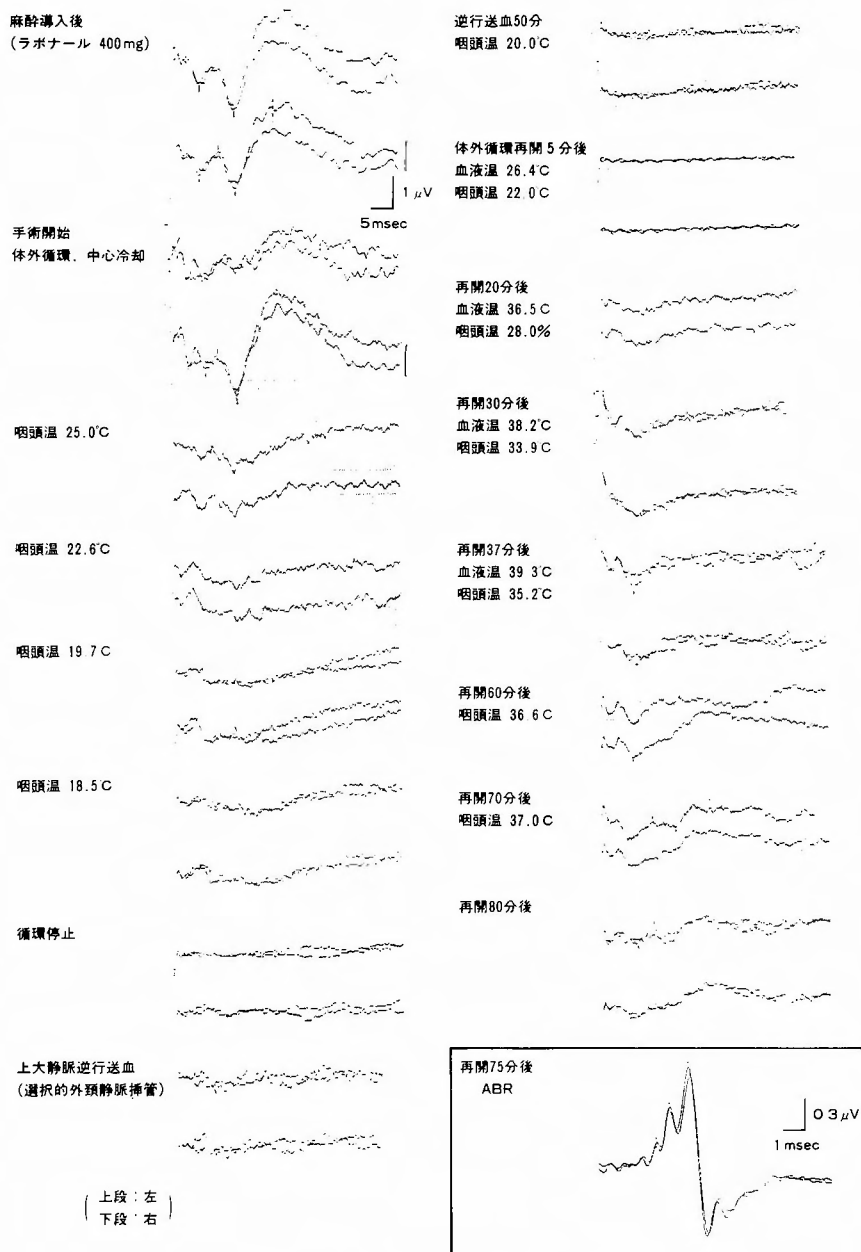


図6 SEP (第4例)

は多数の静脈弁が存在することによるものであったので、以後の4例には、この外頸静脈の弁による抵抗を回避すべく、両側の外頸静脈の可及的末梢すなわち、

retroarticular vein に 19G エラスター針（八光）を選択的に cannulation して、送血を試みた。この方法では、灌流圧を 25 mmHg 前後に維持したところ、逆行

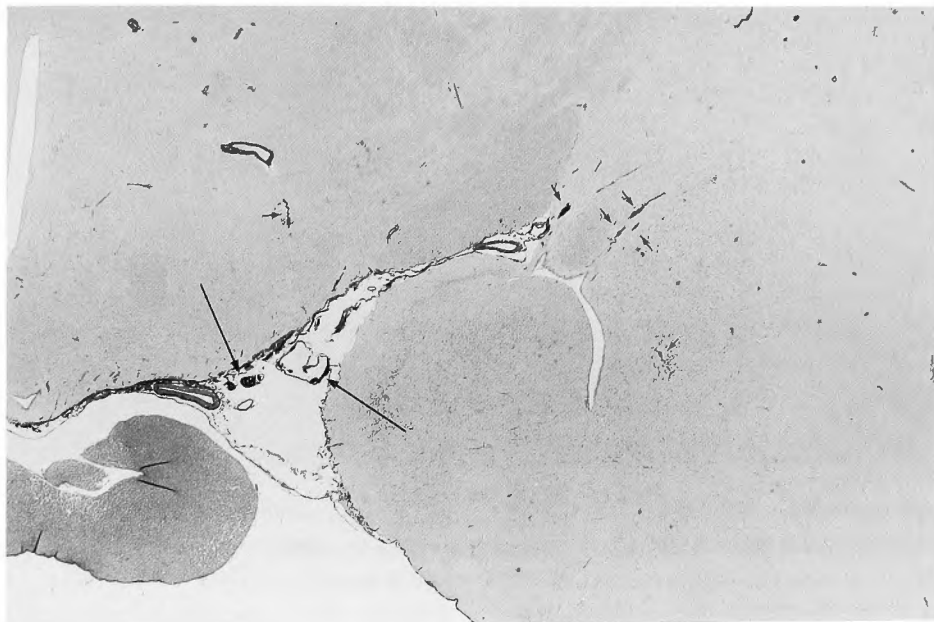


図 7a

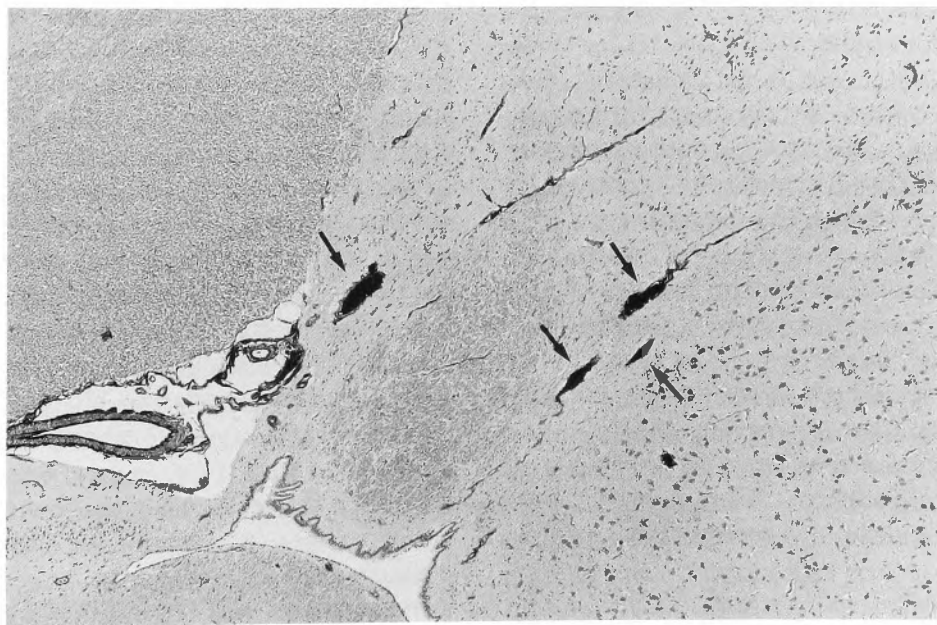


図 7b

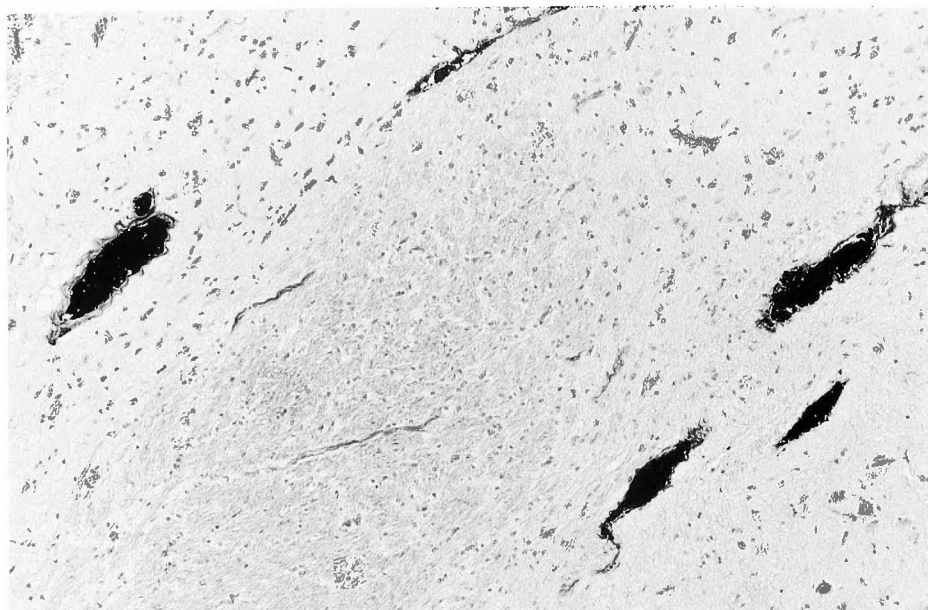


図7c 摘出脳標本の顕微鏡写真。
Elastica van-Gieson 染色。
矢印は細静脈内の微小色素粒を示す
拡大率は a. 12.5倍 b. 50倍 c. 125倍

性灌流量は 100~125 ml/min. が得られた。第4例の体外循環および、循環停止、逆行性脳灌流の経過図を図5に示した。

脳波は、中心冷却とともに徐波化、20~25°C では平坦となったが、復温とともに徐波傾向を残したが回復した。すなわち、超低体温循環停止による脳波への影響は以前から認められたものと同等であった。また、SEP では低温とともに潜時は延長、低振幅となり、循環停止では消失した。復温により低振幅となったが、回復は不良であった。第4例の SEP の経時的变化を図6に示したが、このように逆行性脳灌流を僅かでも施行できた4例においても、第1、2例とは大きな差は認められなかった。

一方、第3例に施行した両側 retroarticular vein に gelatin 加 India ink, Günther-Wagner C 11/1431a (Pelikan) 200 ml を 20 cmH₂O の落差注入した後の脳を組織学的に検索すると、前頭葉から脳幹に至るまでの各切片で広範囲にわたる細静脈に微細色素粒の到達が確認できた (図7 a, b, c)。

4. 考 案

弓部大動脈瘤に対する手術の補助手段としては、欧米では広く、超低体温下循環停止法が採用され、優れた成績が報告されている^{3~5,12)}。我々が1986年から用いた逆行性脳灌流法^{18,19)}は、MILLS らの体外循環中の偶発事故による動脈系への空気塞栓に対する治療としての経上大静脈の逆行性灌流法を応用したもので、彼等は大動脈の送血管を抜去して、上大静脈の脱血管に接続、リザーバーに蓄えた乳酸リンゲル液約 3 l を、これへ逆行性に送血して、動脈系の空気塞栓を排除する方法を1980年に報告した¹¹⁾。その後、1983年には HENDRIKS らがブタを用いた逆行性灌流を行なって、動脈内の空気塞栓排除の治療効果を探った実験で、経上大静脈への 40 mmHg 以下の灌流圧では 400~500 ml/min. の灌流量が維持でき、大動脈の還流血の酸素分圧は 40 mmHg 前後に保たれていたと報告している⁷⁾。臨床応用として、1982年に LEMOLE らが、急性大動脈解離に対する Intraluminal sutureless prosthesis の有用性を報告する中に、補助手段として上大静脈への別個の送血ポンプを用いた10分間隔、2分間の間欠

的逆行性灌流法を用いたと触れているが、詳細の記載がなく、単なる記述に留まっている¹⁰⁾。我々の用いている方法は、LEMOLE らの様に別個の pump を用いることなく、体外循環回路は本実験と同様の bypass 回路を設けることにより簡素化をはかり、さらには低温下の脳底護を期待して接続的逆行性脳灌流法に発展させたものである。これまでの17例の臨床経験では、最低咽頭温 18~20°C で上大静脈への逆行性送血の条件として、灌流圧は 15~20 mmHg、灌流量 200~500 ml/min が得られた。また、灌流血と大動脈弓部内へ還流してきた血液との酸素含有量較差は、1.5~5.0 mlO₂/dl であり、超低温中にも酸素消費が認められた。なお、大動脈弓部内への還流血液を吸引することで、持続的逆行性脳灌流は可能であり、脳温度も低温に保たれ、鼓膜、咽頭温の上昇は認めていない。さらに、術後の覚醒も速やかで、臨床成績は満足する結果であり、逆行性脳灌流法の有用性を裏付けるものと考えている^{18,19)}。

さて、今回、超低温下循環停止、特に逆行性灌流法を用いた場合の脳底護効果の有用性および限界の検討を加える目的で雑種成犬を用いて実験を行ったが、種特殊性、すなわちイヌとヒトとの頸部~脳静脈系の差異により、ヒトに施行できた様に、有効な逆行性脳灌流を容易には行うことは出来なかった。MILLER の“Anatomy of the Dog”によれば、イヌの内頸静脈は非常に細く、1 mm の径で vertebral vein, sigmoid sinus, 特に hypoglossal canal の静脈からの血液を還流しているのに対し、外頸静脈は、ヒトとは異なり、頭部からの静脈還流の主たるもので、約 1 cm の径で 12 cm の長さを有しており、成犬では数個の不完全な機能の静脈弁があると記載されている⁹⁾。また、PADGET は“Development of the cranial venous system in man”の中で、イヌを典型的な哺乳類の代表例として引き、成長過程で外頸静脈が優位となって、顔面、上頸、下頸からの還流を主として受け入れて発達していくのに対し、ヒトでは外頸静脈の灌流領域には変わりはないが、中枢神経系の発育が著しく、内頸静脈の発達が外頸静脈を大きく凌駕することを記している¹⁹⁾。これらの、種特殊性を考慮すれば、ヒトと同様の方法をイヌを用いて経 cranial vena cava に逆行性に灌流することには、無理がある。一方、脳静脈系には種を問わず、弁が無く、側副血行路も発達しており、静脈系への逆行性灌流は可能となる条件はあると思われる⁹⁾。本実験では前述のように、外頸静脈内の静脈弁による障害を

排除して、直達的に両側の retroarticular vein に灌流を試み、逆行性灌流量は 100~125 ml/min. が得られた。しかし、イヌでは Foramen jugulare, Foramen lacerum, Foramen ovale, Foramen rotundum 等への豊富な側副血行路を介する静脈還流も発達しており、顔面を経由する流出もあって⁹⁾、この変法にも限界があったと思われる。その灌流領域を gelatin 加 India ink の注入で組織学的に検索したところ、前頭葉から脳幹に至るまでの各切片で、広範囲にわたり、脳軟膜内の静脈~細静脈に微細色素粒の到達が観察できた。すなわち、脳静脈系には弁がなく、豊富な側副路が発達していることから両側の retroarticular vein からの逆行性灌流でもこのような結果が得られると考えている。これを臨床で用いたわれわれの経験に照して考察すると、主たる静脈還流路である両側の内頸静脈に灌流することにより、さらに効果的な逆行性脳灌流が行えることを示唆する所見と言えるように思われる。

最近、散見されるようになった、脳梗塞に対する逆行性脳灌流法の有効性の報告では、1989年 UEDA らはラットを用いて穿頭した後、直接脳表の静脈に cannulation して、灌流圧を漸増させてその限界および効果を double tracer autoradiography を用いて探っている^{16,17)}。灌流圧は、徐々に漸増させれば 150 mmHg 程度までは、静脈系、および脳血液閉門の破綻は来さなかったとし、Verapamil の逆行性注入による急性脳虚血の治療効果をも期待できると報告している。また、1990年 SHINHA らは、baboon を用いて経静脈的に catheter を両側の S 状静脈洞に挿入して大腿動脈からの動脈血で逆行性灌流を行い、中大脳動脈の閉塞で生じた脳梗塞領域の縮小効果が認められたとしている¹⁹⁾。すなわち、種に応じて逆行性灌流方法を選択すれば、局所的には逆行性脳灌流は可能であるとの証左は得られてきている。これらの実験はいずれも局所の脳動脈系を閉塞、他の部位には動脈圧が加わった状態であり、静脈圧は動脈からの灌流圧と対抗することとなる点で、我々の臨床、実験とは大きく異なる。つまり、循環停止下では動脈系は大気圧に解放されており、低い静脈圧でも十分逆行性灌流が可能となると考えている。なお、ヒトでは、内頸静脈内に不完全な弁状の inferior & superior bulb があるが¹⁾、我々の臨床経験では、上大静脈への挿管で 20~25 mmHg の灌流圧で送血すれば、症例による差はあるが、250~500 ml/min. の灌流量が得られ、大動脈弓部内への還流血液を吸引することで逆行性脳灌流法を行うことができ、

18~20°C の低体温下ではその臨床効果は満足するものであった。今後は、さらに詳細な循環動態の究明、安全許容時間の限界の検討が必要となろう。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った天理よろづ相談所病院心臓血管外科三木成仁部長に深甚なる謝意を表します。また、終始おしめない協力をいただいた心臓血管外科の諸兄ならびに臨床病理部臨床工学士諸氏に深謝致します

参 考 文 献

- 1) Anderson JE: Grant's Atlas of Anatomy. 8th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.
- 2) Connolly JE, Roy A, Guernsey JM, et al: Bloodless surgery by means of profound hypothermia and circulatory arrest. Effect on brain and heart. *Ann Surg* 162: 724-737, 1965.
- 3) Cooley DA, Ott DA, Frazier OH, et al: Surgical treatment of the transverse aortic arch: Experience with 25 patients using hypothermic techniques. *Ann Thorac Surg* 32: 260-272, 1981.
- 4) Crawford ES, Saleh SA: Transverse aortic arch aneurysm. Improved results of treatment employing new modifications of aortic reconstruction and hypothermic cerebral circulatory arrest. *Ann Surg* 194: 180-188, 1981.
- 5) Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al: Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98: 659-674, 1989.
- 6) Evans HE, Christensen GC: Veins. In Miller's Anatomy of the Dog edited by Evans HE, Christensen GC, Philadelphia, WB Saunders, 1979, p 575-801.
- 7) Hendriks FFA, Bogers AJJC, de la Rivière AB, et al: The effectiveness of venoarterial perfusion in treatment of arterial air embolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 36: 433-436, 1983.
- 8) Hinzen DH, Müller U, Sabotka P, et al: Metabolism and function of dog's brain recovering from longtime ischemia. *Am J Physiol* 223: 1158-1164, 1972.
- 9) Kalbag RM: Anatomy and embryology of the cerebral venous system. In Handbook of Neurology Vol. 11, Vascular Diseases of the Nervous System. Part I. edited by Vinken PJ, Bruyn GW, Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1975, p 45-64.
- 10) Lemole GM, Strong MD, Spagna PM et al: Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 249-255, 1982.
- 11) Mills NL, Ochsner JL: Massive air embolism during cardio-pulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80: 708-717, 1980.
- 12) Ott DA, Frazier OH, Cooley DA: Resection of the aortic arch using deep hypothermia and temporary circulatory arrest. *Circulation* 58 suppl. I: I-227-I-231, 1978.
- 13) Padgett DH: The development of the cranial venous system in man, from the viewpoint of comparative anatomy. *Contr Embryo Carneg Instn* 36: 81-140, 1957.
- 14) Perna AM, Gardner TJ, Tabaddor K, et al: Cerebral metabolism and blood flow after circulatory arrest during deep hypothermia. *Ann Surg* 178: 95-101, 1973.
- 15) Sinha UK, Hinton DR, Frazee JG, et al: Pathology of retroperfusion in experimental cerebral ischemia. *International Congress of Neuropathology*, 1990, p 201.
- 16) Ueda T, Yamamoto YL, Takara E, et al: Tolerance of the cerebral venous system to retrograde perfusion pressure in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 20: 378-385, 1989.
- 17) Ueda T, Yamamoto YL, Diksic M: Transvenous perfusion of the brain with verapamil during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 20: 501-506, 1989.
- 18) Ueda Y, Miki S, Kusuvara K, et al: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg* 31: 553-558, 1990.
- 19) 上田裕一, 三木成仁, 楠原健嗣, 他: 超低体温循環停止と逆行性脳灌流を補助手段とした弓部大動脈瘤に対する手術. *日胸外会誌* 39: 704-706, 1991.